

## بررسی شیوع خونریزی، سقط و حاملگی خارج از رحم در سه روش درمانی تحریک تخمک گذاری، IUI و IVF و ارتباط آنها با سن بیمار

دکتر نسرین سحرخیز\*<sup>۱</sup>، دکتر فاطمه قلمبر دزفولی<sup>۲</sup>، دکتر روشن نیک بخت<sup>۳</sup>

### چکیده

**مقدمه:** خونریزی دوران بارداری به ویژه در سه ماه اول از موارد استرس زا برای بیمار است و می تواند علامت عوارضی مانند سقط و حاملگی خارج از رحم باشد هدف از این پژوهش تعیین شیوع خونریزی، سقط و حاملگی خارج از رحم در سه روش درمانی و ارتباط آنها با سن بیماران است.

**روش بررسی:** این مطالعه به صورت آینده نگر بر روی ۲۵۲ خانم که با درمان های نازایی در بخش IVF بیمارستان امام خمینی اهواز باردار شده بودند انجام گرفت و تا هفته بیست حاملگی پیگیری شدند. سه گروه از بیماران شامل: ۱۰۰ بیمار که با القاء تخمک گذاری باردار شده بودند، ۱۲۲ بیمار که با IUI (Intra Uterin Insemination) باردار شده بودند و ۳۰ بیمار که با روش IVF (Invitro Fertilization) باردار شده بودند.

**نتایج:** در گروه تحریک تخمک گذاری ۳۷٪ دچار خونریزی شدند که ۳۵٪ شان منجر به سقط شده است. ۶۳٪ خونریزی نداشته اند که از این دسته ۱۱٪ سقط کرده و یک مورد حاملگی خارج از رحم داشته است. ۴۰٪ حاملگی های زیر ۳۰ سال و ۲۹٪ حاملگی های بالای ۳۰ سال با خونریزی همراه بوده اند. فراوانی سقط در این گروه ۲۰٪ و حاملگی خارج از رحم ۱٪ بوده و بیشترین سقط در سنین ۳۶ سال به بالا بوده است. در گروه IUI ۳۷٪ دچار خونریزی شده اند که ۳۱٪ شان سقط کرده اند. ۶۳٪ بدون خونریزی که ۱۰٪ شان سقط کرده اند و سه مورد حاملگی خارج رحم بوده است. فراوانی سقط ۱۸٪ و حاملگی خارج از رحم ۳/۲٪ بوده و میزان سقط با سن بیشتر شده ولی میزان خونریزی بیشتر نشده است.

در گروه IVF: ۳۶٪ خونریزی داشته اند از این دسته ۲۷٪ سقط کرده اند. ۶۴٪ خونریزی نداشته اند از اینها ۱۰/۵٪ سقط کرده اند. فراوانی سقط ۱۷٪، حاملگی خارج از رحم ۶/۶٪ که همه در سنین بالای ۳۰ سال بوده است.

**بحث:** میزان سقط در روش های درمانی مختلف با هم متفاوت نبوده است و با آمارهای جهانی هم تفاوت ندارد. میزان EP در گروه IVF بیشتر از بقیه روش ها بوده است ولی با آمار جهانی ۸-۲٪ تفاوتی ندارد. شیوع خونریزی با افزایش سن بیشتر نشده است ولی در تمام سنین وجود خونریزی پیش گویی کننده سقط حدود ۳-۲/۵ برابر می باشد با  $P=0.008$  و  $0.014$  و  $0.05$  به ترتیب در سه گروه و حدود ۱۱٪ کل سقط ها بدون خونریزی بوده اند. با افزایش سن سقط های بدون خونریزی بیشتر بوده است.

**واژه های کلیدی:** خونریزی، سقط، حاملگی خارج از رحم، IUI-IVF، تحریک تخمک گذاری، سن

### مقدمه

خونریزی در دوران بارداری به خصوص در سه ماهه اول

\*۱- نویسنده مسئول: استادیار گروه زنان و زایمان - دانشکده پزشکی

تلفن همراه: ۰۹۱۶۳۱۱۲۴۹۳، تلفن: ۰۶۱۱-۲۲۱۰۶۹۶-۷

Email: saharhiz1377@yahoo.com

\*۲- استادیار گروه زنان و زایمان - دانشکده پزشکی

\*۳- ۱، ۲، ۳- دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی جندی شاپور - اهواز

تاریخ دریافت: ۱۳۸۴/۱۰/۳۰ تاریخ پذیرش: ۱۳۸۵/۹/۳۰

بارداری از مواردی است که هم برای بیمار و هم برای پزشک استرس زا است. خونریزی به جز در مواردی که به مقدار کم در زمان مورد انتظار قاعدگی بعدی رخ می دهد و ناشی از تهاجم جفت به دسیدوا (Placental sign) می باشد، در موارد دیگر غیرطبیعی بوده و نیاز به بررسی های تشخیصی دارد. چون می تواند علامتی از عوارض

یا بدون HMG Human Menopausal Gonadotrophin بارداری شده اند به طور تصادفی انتخاب شدند.

در گروه II: ۱۲۲ نفر خانم نازا که از طریق تحریک تخمک گذاری (با کلومیفن سیترات با یا بدون HMG) و IUI بارداری شده اند پیگیری شدند.

در گروه III: ۳۰ خانم نازا که از طریق IVF بارداری شده بودند پیگیری شدند. (در همه سیکل های IVF و IUI به طور روتین تحریک تخمک گذاری هم انجام می شود). در سیکل IVF از پروتکل طولانی GnRH آگونیست و HMG به اضافه ساپورت فاز لوتئال استفاده شده است.

هر سه گروه مورد مطالعه بعد از تأیید بارداری توسط BHCG و سونوگرافی تا هفته بیستم بارداری مکرراً معاینه شدند. موارد خونریزی در حد لکه بینی تا خونریزی شدید در پرونده بیماران ذکر شده، تمام بیماران انتخاب شده دچار نازایی اولیه یا ثانویه بودند و بیماران با سابقه سقط های مکرر در این مطالعه وارد نشده اند و هر سه گروه از نظر تعداد موارد چندقلویی با هم همگون شده اند. گروه های I و II به طور تصادفی انتخاب شده اند، ولی گروه III به علت محدودیت تعداد IVF های موفق، تصادفی انتخاب نشده است. شیوع خونریزی و سقط و EP با آمار توصیفی بیان شده، تجزیه و تحلیل داده ها در مورد رابطه خونریزی با استفاده از آزمون Chi-square انجام شده است.

### نتایج

در گروه I یعنی القا و تخمک گذاری که ۱۰۰ نفر بوده اند. ۶۳٪ هیچگونه خونریزی نداشته و ۳۷٪ دچار خونریزی شده اند. در گروه بدون خونریزی ۱۱٪ دچار سقط شده اند. و از گروه با خونریزی ۳۵٪ منجر به سقط شده است. ۴۰٪ حاملگی های زیر ۳۰ سال و ۲۹٪ حاملگی های بالای ۳۰ سال با خونریزی همراه بوده اند کلاً در گروه یک ۲۰ مورد سقط خودبخودی دیده شده (۲۰٪) و یک مورد حاملگی خارج از رحمی (۱٪).

در گروه II که از طریق القای تخمک گذاری و IUI بارداری شده اند و ۱۲۲ نفر بوده اند، ۷۷ نفر هیچ خونریزی نداشته اند (۶۳٪) و ۴۵ نفر خونریزی داشته اند (۳۷٪). از گروه بدون خونریزی ۸ نفر سقط کرده اند (۱۰٪) از گروه با خونریزی ۱۴ نفر (۳۱٪) سقط کرده اند.

حاملگی نظیر سقط، حاملگی خارج از رحم یا مول هیداترفرم باشد یا به علت ضایعات موضعی روی سرویکس نظیر سرویکسیت یا پولیپ باشد. از موارد شکست حاملگی در ماههای اول بارداری، سقط خودبخودی و حاملگی خارج از رحم می باشد. سقط خودبخودی در ۲۵-۲۰٪ حاملگی ها رخ می دهد<sup>(۱،۲)</sup> و حاملگی خارج از رحم در ۱٪ حاملگی ها رخ می دهد<sup>(۲)</sup> در کسانی که سابقه نازایی دارند، خصوصاً اینگونه شکست ها در باروری بسیار آزار دهنده است و این سؤال برای بیمار و پزشک پیش می آید که آیا درمانی که برای نازایی انجام گرفته و منجر به حاملگی شده منجر به این عوارض جانبی و عاقبت بد حاملگی شده است یا نه؟ به هر میزان خونریزی هم که در بارداری این افراد پیش بیاید چنین سؤالی را برمی انگیزد. در برخورد با چنین بیمارانی که سابقه نازایی دارند و بارداری می شوند غالباً لازم است که اهمیت خونریزی و خطر سقط برای آنها توضیح داده شود.

اطلاعات زیادی در این زمینه موجود نیست که چنین ارتباطی بین درمانهای نازایی و خونریزی بعدی در حاملگی وجود داشته باشد. در یک مطالعه پروسپکتیو که در نیویورک در سال ۲۰۰۰ انجام شده این ارتباط نفی شده است<sup>(۶)</sup>. در مطالعه حاضر شیوع خونریزی را در اوایل حاملگی در زنان بارداری که از طریق درمانهای نازایی بارداری شده اند و ارتباط این خونریزی با عوارض بارداری بعدی، نظیر سقط و حاملگی خارج از رحم بررسی و نیز ارتباط آن را با سن بیماران مورد بررسی قراردادیم.

### روش بررسی

این مطالعه از نوع آینده نگر است و بر روی زنانی که در بخش نازایی بیماران امام خمینی به دنبال درمانهای نازایی بارداری شده بودند انجام گرفت. در این مطالعه سه روش درمان نازایی شامل القای تخمک گذاری به تنهایی، القاء تخمک گذاری و IUI، القای تخمک گذاری و IVF که منجر به تست مثبت B, Human Chorionic Gonadotropin BHCG شده بودند در طی سالهای ۱۳۷۹ و ۱۳۸۰ بررسی و تا پایان هفته بیستم حاملگی پیگیری شدند. در صورت عدم مراجعه تا هفته ۲۰ از مطالعه حذف شده اند و در نهایت تعداد موارد بررسی به شرح زیر بوده اند:

در گروه I: ۱۰۰ خانم نازا که توسط داروی کلومیفن سیترات با

(۳۶/۸٪). از گروه بدون خونریزی ۲ نفر دچار سقط شده اند (۱۰/۵٪) و ۲ نفر حاملگی خارج از رحم داشته اند. از گروه با خونریزی ۳ مورد دچار سقط خودبخودی شده اند (۲۷٪) و کلاً در این گروه ۵ مورد دچار سقط شده اند (۱۷٪) و ۲ مورد حاملگی خارج از رحم (۶/۶٪) داشته اند. ارتباط خونریزی با سقط به تفکیک سن در سه روش در جدولهای ۱ و ۲ و ۳ آورده شده است

نسبت خونریزی با افزایش سن ثابت باقی مانده است یعنی افزایش نیافته است. ۳۵٪ حاملگی های ۳۰ سال به پایین و ۴۰٪ حاملگی های بالای ۳۰ سال دچار خونریزی شده اند. در گروه II، ۲۲ حاملگی منجر به سقط خودبخودی شده (۱۸٪) و ۴ مورد حاملگی خارج از رحم ایجاد شده (۳/۲٪). در گروه III که IVF شده اند و ۳۰ نفر بوده اند ۱۹ نفر هیچگونه خونریزی نداشته اند (۶۳/۲٪) و ۱۱ نفر خونریزی داشته اند

جدول (۱): رابطه خونریزی با سقط به تفکیک سن در روش القای تخمک گذاری

سن	تعداد حاملگی	حاملگی بدون خونریزی	سقط بدون خونریزی (%)	حاملگی با خونریزی (%)	سقط با خونریزی (%)	کل موارد سقط
۲۰-۲۵ سالگی	۴۱	۲۳	۲(۹)	۱۸(۴۴)	۵(۲۸)	۷
۲۶-۳۰ سالگی	۳۸	۲۴	۴(۱۷)	۱۴(۳۷)	۶(۴۳)	۱۰
۳۱-۳۵ سالگی	۱۵	۱۱	-	۴(۲۷)	۱(۲۵)	۱
≥ ۳۶ سالگی	۶	۴	۱(۲۵)	۲(۳۳)	۱(۵۰)	۲

جدول (۲): رابطه خونریزی با سقط به تفکیک سن در روش IUI

سن	تعداد حاملگی	حاملگی بدون خونریزی	سقط بدون خونریزی (%)	حاملگی با خونریزی (%)	سقط با خونریزی (%)	کل موارد سقط
۲۰-۲۵ سالگی	۴۶	۲۷	۳(۱۱)	۱۹(۴۱)	۵(۲۶)	۸
۲۶-۳۰ سالگی	۳۶	۲۶	۲(۷/۶)	۱۰(۲۸)	۲(۲۰)	۴
۳۱-۳۵ سالگی	۳۰	۱۸	۲(۱۱)	۱۲(۴۰)	۴(۳۳)	۶
≥ ۳۶ سالگی	۱۰	۶	۱(۱۷)	۴(۴۰)	۳(۷۵)	۴
کل	۱۲۲	۷۷	۸	۴۵	۱۴	۲۲

جدول (۳): رابطه خونریزی با سقط به تفکیک سن در روش IVF

سن	تعداد حاملگی	حاملگی بدون خونریزی	سقط بدون خونریزی (%)	حاملگی با خونریزی (%)	سقط با خونریزی (%)	کل موارد سقط
۲۰-۲۵ سالگی	۱۰	۷	-	۳(۳۰)	-	-
۲۶-۳۰ سالگی	۹	۶	۱(۱۷)	۳(۳۳)	۱(۳۳)	۲
۳۱-۳۵ سالگی	۶	۴	۱(۲۵)	۲(۳۳)	۱(۵۰)	۲
≥ ۳۶ سالگی	۵	۲	-	۳(۶۰)	۱(۳۳)	۱
کل	۳۰	۱۹	۲(۱۰/۵)	۱۱	۳(۲۷)	۵

جدول (۴): رابطه خونریزی و سقط به تفکیک سن در سه روش درمانی

سن	تعداد حاملگی ها	حاملگی بدون خونریزی	سقط بدون خونریزی (%)	حاملگی با خونریزی (%)	سقط با خونریزی (%)	کل موارد سقط
زیر ۳۰ سال	۱۸۰	۱۱۳	۱۲(۱۱)	۶۷	۱۹ (۲۸)	۳۱
بالای ۳۰ سال	۷۲	۴۵	۵ (۱۱)	۲۷	۱۱(۴۱)	۱۶
						۴۷

## بحث و نتیجه گیری

در این مطالعه در هر سه گروه ۳۷٪ بیماران دچار خونریزی شده اند. در گروه I میزان سقط بعد از خونریزی ۳ برابر شایع تر از مواردی است که خونریزی رخ نداده (۳۵٪ در برابر ۱۱٪) و این اختلاف با  $P\text{value}=0.008$  معنی دار می باشد. میزان سقط در این گروه ۲۰٪ بوده که قابل مقایسه با مطالعه انجام شده در سال ۲۰۰۰<sup>(۶)</sup> می باشد که میزان سقط را ۲۱/۳٪ گزارش کرده است. همچنین میزان سقط با درمان کلومیفن تا ۳۵٪ نیز گزارش شده است<sup>(۵)</sup>.

در این مطالعه بیشترین سقط مربوط به سنین ۳۶ سال به بالا بوده است (۳۳٪) و بیشترین حاملگی در سنین ۲۵-۲۰ سال بوده است. و با افزایش سن میزان سقط بیشتر شده است (جدول ۱ و ۴). میزان سقط با IUI در بعضی مطالعات ۲۰٪ گزارش شده<sup>(۴)</sup> و براساس رفرانس های نازایی تا ۲ برابر میزان عادی هم افزایش می یابد. اگر چه این میزان بالاتر سقط با عوامل ناباروری و یا دیگر علل ناشناخته مرتبط می باشد<sup>(۵)</sup>. در مطالعه انجام شده در سال ۲۰۰۰<sup>(۶)</sup> تا ۳۱/۶٪ گزارش کرده اند و در مطالعه ما ۱۸٪ بوده که نسبت به مطالعات دیگر حتی کمتر است.

در این جا هم میزان سقط بعد از خونریزی حدود ۳ برابر شایع تر از موارد بدون خونریزی است. و بین بروز خونریزی و سقط ارتباط معنی دار وجود دارد با  $(P=0.014)$ ، همانند گروه اول با افزایش سن نسبت خونریزی ثابت باقی مانده و افزایش سن لزوماً با افزایش خونریزی همراه نیست.

در گروه سوم (IVF) حاملگی ها با افزایش سن کاهش داشته و میزان سقط نیز با افزایش سن بالاتر رفته است.

میزان سقط IVF در رفرانس های نازایی ۲۰٪ گزارش شده<sup>(۵)</sup> و در مطالعه انجام شده در سال ۲۰۰۰ میزان سقط ۱۹/۸٪ گزارش شده<sup>(۶)</sup>. و در مطالعه ما میزان سقط با IVF، ۱۷٪ بوده است.

میزان حاملگی خارج از رحم با IVF از ۲ تا ۸٪ گزارش شده است<sup>(۳)</sup>.

در مطالعه ما ۶/۶٪ بوده است که با آمار جهانی مطابقت دارد. در این گروه میزان سقط در افراد با خونریزی ۲/۵ برابر بیشتر از افراد بدون خونریزی است که با  $P\text{value}=0.49$  معنی دار نمی باشد.

همچنین از سنین ۳۶ سال به بالا میزان خونریزی افزایش داشته ولی از نظر آماری معنی دار نمی باشد.

در جدول (۱) در سنین زیر ۳۰ سال ۲۸٪ سقط ها با خونریزی همراه بوده و ۱۱٪ سقط ها بدون خونریزی بوده است و در سنین بالای ۳۰ سال ۴۱٪ سقط ها، با خونریزی بوده ولی ۱۱٪ سقط ها بدون خونریزی بوده است.  $P\text{value}$  در هر دو گروه معنی دار شده است. یعنی خونریزی پیش گویی کننده سقط در تمام سنین است. مطالعه ای که در نیویورک انجام شده<sup>(۶)</sup>، بدون در نظر گرفتن سن شیوع سقط به دنبال خونریزی، بیشتر از حالت بدون خونریزی است یعنی ۱/۵ برابر گزارش شده است.

در تحقیق انجام شده در سال ۲۰۰۰<sup>(۶)</sup> خونریزی در سن زیر ۳۵ سال می تواند پیش گویی کننده سقط باشد در حالیکه در سنین بالای ۳۵ سال خونریزی عامل مهمی در ایجاد سقط نمی باشد. البته این مطالعه رتروسپکتیو انجام شده است و مطالعه ما پروسپکتیومی باشد. ولی در مطالعه ما ارتباط خونریزی با سقط در تمام گروه های سنی دیده می شود هم زیر ۳۰ سال و هم بالای ۳۰ سال معنی دار است.

همچنین در مورد حاملگی خارج از رحم در روش تحریک تخمک گذاری تفاوتی ندارد ولی در IUI و IVF نسبت به آمار در حاملگی های معمولی افزایش نشان می دهد. میزان سقط در این مطالعه با آنچه در مطالعات زنان با باروری طبیعی و کمتر از طبیعی، گزارش شده مشابه است<sup>(۷)</sup>. همانطور که در مطالعات دیگر روی سقط انجام شده<sup>(۸)</sup> خطر در جمعیت مورد مطالعه ما با سن مادر ارتباط دارد.

## نتیجه گیری

با درمان های نازایی میزان سقط افزایش نمی یابد و علت بالا بودن میزان سقط بدون خونریزی تشخیص زودتر حاملگی و انجام سونوگرافی در ویزیت اول برای این بیماران است و همچنین وقوع شایع تر ناهنجاری های کروموزومی در سنین بالاتر و تشخیص زودتر سقط و انجام ختم حاملگی می تواند شیوع خونریزی را در این سقط ها کمتر نشان دهد.

## References

- 1- Laferia JJ -Spontaneous abortion. Clin Obst Gynecol 1986;13:105-15.
- 2- Wilcox Ad, Baird DD, Weinberg CR. *Time of implantation of the conceptus and loss of pregnancy.* N Engl J Med 1999;340:1796-9 .
- 3- Hornotien M, Schust D, Novak's Gynecology 12th ed, Los Angeles, California, Williams Wilkins, 1996: 915-952 .
- 4- Sperrof L, Glass R, Kase N, *Clinical Gynecology Endocrinology and Infertility*, 6th ed, Baltimore, Maryland, Charles Mitchell, 1999 : 1013-1149.
- 5- Keye WR, Chang RJ, Rebar RW, Soules MR. *Infertility evaluation and treatment* . 9th ed. Philadelphia , Sunders. 1995; 1-771
- 6- Pezeshki K, Feldman J, Stein D.E, Lobel S, Grazi R. *Bleeding and spontaneou abortion after therapy for infertility.* Fert; Ster 2000;74: 504-508.
- 7- Guzick DS, Carson SA, Coutifaris C. *Efficacy of super ovulation and intra uterine insemination in the treatment of infertility* . N England J Med 1999; 340: 177-83.
- 8- Abdalla HI, Billett A, kan Aks, Baig S, Wern M, Korea L, & et al. *Obstetric out come in 232 ovum donation pregnancies.* Br J Obstet Gynaecol 1998; 105:332-7.